

10/551997

PCT/EP200 4 / 0 0 2 3 5 1

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

REC'D 08 APR 2004
WIPO PCT



EP09/2351

08. 03. 2004

Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 103 15 285.7
Anmeldetag: 04. April 2003
Anmelder/Inhaber: Merck Patent GmbH,
64293 Darmstadt/DE
Bezeichnung: Chromenonindole
IPC: C 07 D, A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 15. Januar 2004
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Wallner

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

A 9161
06/00
EDV-L

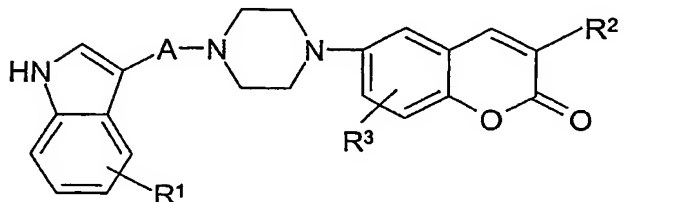
BEST AVAILABLE COPY

**Merck Patent Gesellschaft
mit beschränkter Haftung
64271 Darmstadt**

Chromenonindole

Chromenonindole

Die Erfindung betrifft Chromenonindol-Derivate der Formel I



worin

- R^1 H, OH, CN, Hal, CONHR, OB, CO₂B, CF₃, NR₂, NRCOR, NRCOOR, NRCONR₂,
- R^2 NR₂, NRCOR, NRCOOR, NRCONR₂, NO₂, NRSO₂R₂, NRCSR, NRCSNR₂,
- R^3 H, OH, CN, Hal, CONHR, OB, CO₂B, CF₃, NO₂, NR₂, NRCOR, NRCOOR, NRCONR₂,
- R unabhängig voneinander H, B, Het, Ar,
- A eine geradkettige oder verzweigte, einfach oder mehrfach ungesättigte Kohlenstoffkette mit 2, 3, 4, 5, oder 6 C-Atomen,
- B ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen

bedeuten, sowie deren pharmazeutisch verwendbaren Prodrugs, Derivate, Solvate, Stereoisomere und Salze, wobei deren Mischungen in allen Verhältnissen umfasst sind.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen aufzufinden, die eine hohe Bioverfügbarkeit aufweisen und in der Lage sind, den Serotoninspiegel im Gehirn deutlich zu erhöhen.

Es wurde gefunden, dass die Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch verwendbaren Prodrugs, Derivate, Solvate, Stereoisomere und Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Die Verbindungen der Formel I zeigen besondere Wirkungen auf das Zentralnervensystem, vor allem 5HT-Wiederaufnahme hemmende und 5 HT_x-agonistische und/oder -antagonistische Wirkungen, wobei unter HT_x HT_{1A}, HT_{1D}, HT_{2A} und/oder HT_{2C} zu verstehen ist.

Verbindungen mit ähnlicher Struktur sind in der DE 197 30 989 beschrieben. Nun wurde festgestellt, dass eine Gruppe von bestimmten Chromenonindolen, und zwar solche, bei denen R² für die Reste NR₂, NRCOR, NRCOOR, NRCONR₂, NO₂, NRSO₂R₂, NRCSR oder NRCSNR₂ steht, eine im Vergleich zu anderen Chromenonindolen deutlich höhere Bioverfügbarkeit aufweisen und/oder einen deutlich höheren Serotoninspiegel im Gehirn bewirken (s. Abb. 1, 2 und 3). Somit sind die erfindungsgemäßen Verbindungen in Bezug auf die genannte Anmeldung als Auswählerfindung zu betrachten.

Da die Verbindungen die Serotonin-Wiederaufnahme hemmen, eignen sie sich insbesondere als Antipsychotika, Neuroleptika, Antidepressiva, Anxiolytika und/oder Antihypertonika. Die Verbindungen zeigen serotoninagonistische und -antagonistische Eigenschaften. Sie hemmen die Bindung von tritierten Serotoninliganden an hippocampale Rezeptoren (Cossery et al., European J. Pharmacol. 140 (1987), 143–155) und die synaptosomale Serotoninwiederaufnahme (Sherman et al., Life Sci. 23 (1978), 1863–1870). Außerdem treten Veränderungen der DOPA-Akkumulation im Striatum und der 5-HT-Akkumulation in verschiedenen Gehirnregionen auf (Seyfried et al., European J. Pharmacol. 160 (1989), 31–41). Die 5-HT_{1A}-antagonistische Wirkung wird in vitro z. B. durch Hemmung der durch 8-OH-DPAT-verursachten Aufhebung der elektrisch induzierten Kontraktion des Meerschweinchenileums nachgewiesen (Fozard und Kilbinger, Br. J. Pharmacol. 86 (1985) 601P). Ex-vivo dient

zum Nachweis der 5-HT_{1A}-antagonistischen Wirkung die Hemmung der durch 8-OH-DPAT verminderten 5-HTP-Akkumulation (Seyfried et al., European J. Pharmacol. 160 (1989), 31-41) und die Antagonisierung der durch 8-OH-DPAT- induzierten Effekte im Ultraschallvokalisationstest (DeVry, Psychopharmacol. 121 (1995), 1-26). Zum ex-vivo Nachweis der Serotoninwiederaufnahmehemmung kann die synaptosomale Aufnahmehemmung (Wong et al., Neuropsychopharmacol. 8 (1993), 23-33) und der p-Chloramphetaminantagonismus (Fuller et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 212 (1980), 115-119) herangezogen werden. Weiterhin treten analgetische und blutdrucksenkende Wirkungen auf.

Die Verbindungen sind daher geeignet für die Behandlung von Schizophrenie, kognitiven Defiziten, Angst, Depressionen, Übelkeit, tardiver Dyskinesien, Magen-Darm-Trakt-Störungen, Lernstörungen, altersabhängigen Erinnerungsstörungen, Psychosen und zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten (OCD) und Essstörungen (z. B. Bulimie). Sie zeigen Wirkungen auf das Zentralnervensystem, vor allem zusätzliche 5-HT_{1A}-agonistische und 5-HT-Reuptake hemmende Wirkungen. Ebenso eignen sie sich zur Prophylaxe und zur Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen (apoplexia cerebri) wie Schlaganfall und cerebraler Ischämien sowie zur Behandlung extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen von Neuroleptika sowie des Morbus Parkinson.

Die Verbindungen der Formel I eignen sich daher sowohl in der Veterinär- als auch in der Humanmedizin zur Behandlung von Funktionsstörungen des Zentralnervensystems sowie von Entzündungen. Sie können zur Prophylaxe und zur Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen (apoplexia cerebri) wie Schlaganfall und cerebraler Ischämien sowie zur Behandlung extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen von Neuroleptika sowie des Morbus Parkinson, zur akuten und symptomatischen Therapie der Alzheimer Krankheit sowie zur Behandlung

der amyotrophen Lateralsklerose verwendet werden. Ebenso eignen sie sich als Therapeutika zur Behandlung von Hirn- und Rückenmarkstraumata. Sind sie jedoch auch geeignet als Arzneimittelwirkstoffe für Anxiolytika, Antidepressiva, Antipsychotika, Neuroleptika, Antihypertonika und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten, Schlafstörungen, tardiver Dyskinesien, Lernstörungen, altersabhängiger Erinnerungsstörungen, Essstörungen wie Bulimie und/oder Sexualfunktionsstörungen.

Gegenstand der Erfindung sind bevorzugt Verbindungen der Formel I, worin der Rest R^1 für CN oder Hal steht, wobei CN bevorzugt ist und R , R^2 , R^3 , A und B die vor- und nachstehend für die Verbindungen der Formel I angegebenen Bedeutungen haben.

Weiterhin sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, worin der Rest R^3 für H steht, wobei R , R^1 , R^2 , A und B die vor- und nachstehend für die Verbindungen der Formel I angegebenen Bedeutungen haben.

Ebenfalls sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, worin der Rest R^2 für NRCOR oder NRCOOR steht, wobei R unabhängig voneinander H, B, Het oder Ar sein kann und R^1 , R^3 , A und B die vor- und nachstehend für die Verbindungen der Formel I angegebenen Bedeutungen haben.

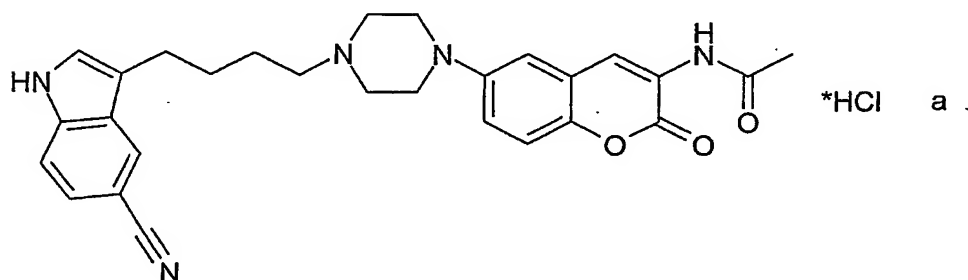
Bevorzugt sind auch diejenigen Verbindungen der Formel I, worin A für $(CH_2)_m$ steht, wobei $m = 2, 3, 4, 5$ oder 6, besonders bevorzugt 4 steht und R , R^1 , R^2 , R^3 und B die vor- und nachstehend für die Verbindungen der Formel I angegebenen Bedeutungen haben.

Besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I, worin R^1 für CN oder Hal steht, wobei CN bevorzugt ist und R^3 für H steht, wobei R , R^2 , A und B die vor- und nachstehend für die Verbindungen der Formel I angegebenen Bedeutungen haben.

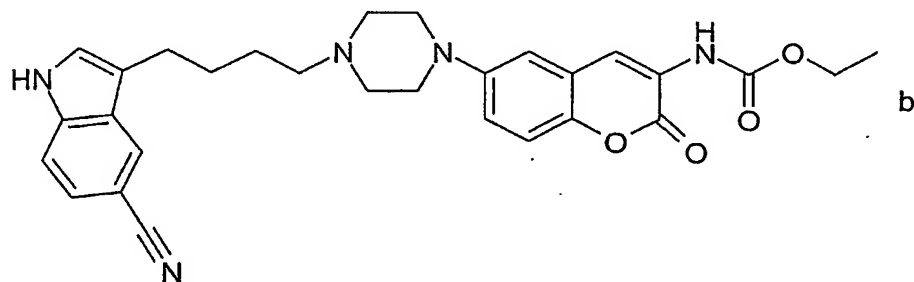
Ganz besonders bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der Formel I, worin R^1 für CN, R^3 für H und A für $(CH_2)_m$ steht, wobei $m = 4$ ist und R , R^2 und B die vor- und nachstehend für die Verbindungen der Formel I angegebenen Bedeutungen haben.

In besonders bevorzugten Ausführungsformen ist der Indolrest in 5-Stellung, ferner auch in der 6- oder 7-Stellung durch R^1 substituiert.

In einer ganz besonders bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind die Verbindungen der Formel I ausgewählt unter den folgenden Teilformeln I a bis I e.

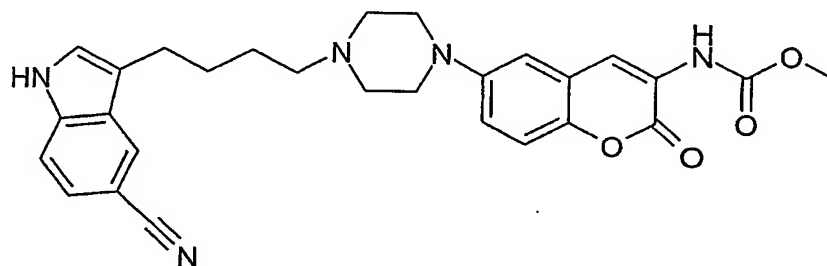


N-(6-{4-[4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-2H-chromen-3-yl)-methanamid (HCl) (EMD 391987)



(6-{4-[4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-2H-chromen-3-yl)-carbamidsäureethylester (EMD 480247)

5

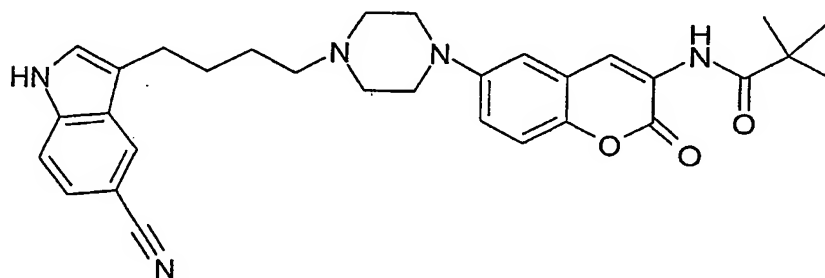


c

10

N-(6-{4-[4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-2H-chromen-3-yl)-carbamidsäuremethylester (EMD 487535)

15

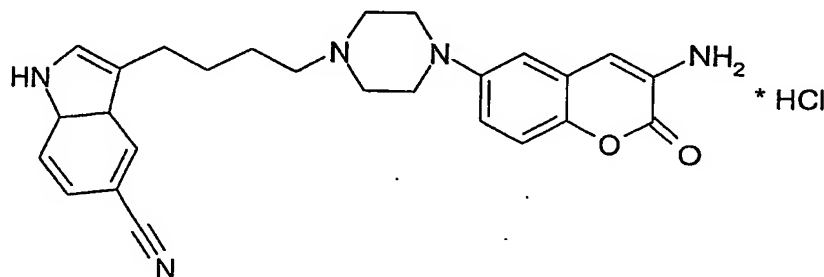


d

20

N-(6-{4-[4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-2H-chromen-3-yl)-2,2-dimethyl-propionamid (EMD 480248)

25



e

30

3-{4-[4-(3-Amino-2-oxo-2H-chromen-6-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-1H-indol-5-carbonitril (HCl) (EMD 480246)

35

Für alle Reste, die mehrfach auftreten, wie z. B. R oder B, gilt, dass deren Bedeutungen unabhängig voneinander sind.

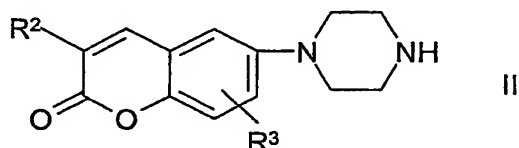
5 Der Rest B bedeutet Alkyl und hat 1, 2, 3, 4, 5 oder 6, insbesondere 1, 2, 3 oder 4 C-Atome. Alkyl bedeutet einen linearen oder verzweigten Alkylrest, vorzugsweise einen unverzweigten Alkylrest und ein- oder mehrfach mit Halogen (Hal), z. B. perfluoriert, sein kann. Wenn ein Alkylrest mit Halogen
10 substituiert ist, weist er vorzugsweise, abhängig von der Anzahl der Kohlenstoffatome des Alkylrests, 1, 2, 3, 4 oder 5 Halogenatome auf. Wenn ein Alkylrest mit Halogen substituiert ist, weist er vorzugsweise, abhängig von der Anzahl der Kohlenstoffatome des Alkylrests, 1, 2, 3, 4 oder 5 Halogenatome auf. Beispiele für Alkylgruppen sind daher Methyl, Ethyl oder Isopropyl, weiterhin n-Propyl, n-Butyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3- Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-
15 Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3- Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2- methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, ferner auch Fluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, 1,1,1-Trichlorethyl oder Pentafluorethyl.

25 Der Ausdruck "Aryl" umfasst einen unsubstituierten oder einfach oder mehrfach substituierten aromatischen mono-, bi- oder tricyclischen Kohlenwasserstoffrest wie zum Beispiel einen Benzolring oder Anthracen-, Phenanthren- oder Naphtalen-Ringsysteme. Beispiele für geeignete
30 Substituenten umfassen NO₂-, F-, Cl-, Br-, J-, HO-, H₂N-, R³HN-, (R³)₂N-, Alkyl-, Alkyl-O-, CF₃-O-, Alkyl-CO-, Aryl-, Aryl-O-, Aryl-CO-, Aryl-CONH-, ArylSO₂-, ArylSO₂-HN-, wobei die Substituenten unabhängig voneinander 0 bis 5 mal vorkommen können.

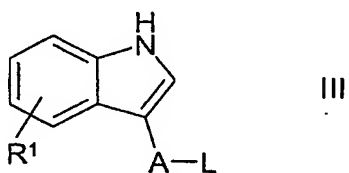
35 Der Ausdruck „Het“ umfasst einen unsubstituierten oder einfach oder mehrfach substituierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen

mono-, bi- oder tricyclischen heterocyclischen Rest. Als Heteroatome können S, N oder O ein- bis dreimal vorkommen. Beispiele für geeignete Substituenten umfassen NO₂-, F-, Cl-, Br-, J-, HO-, H₂N-, R³HN-, (R³)₂N-, Alkyl-, Alkyl-O-, CF₃-O-, Alkyl-CO-, Aryl-, Aryl-O-, Aryl-CO-, Aryl-CONH-, ArylSO₂-, ArylSO₂-HN-, wobei die Substituenten unabhängig voneinander 0 bis 5 mal vorkommen können.

Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung von den Verbindungen der Formel I sowie deren pharmazeutisch verwendbaren Prodrugs, Derivate, Solvate, Stereoisomere und Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel II



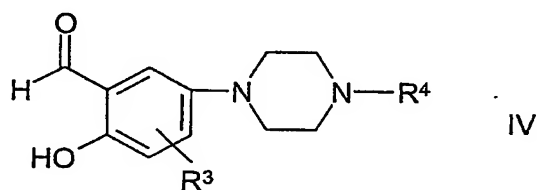
worin R² und R³ die vor- und nachstehend für die Verbindungen der Formel I angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel III umsetzt,



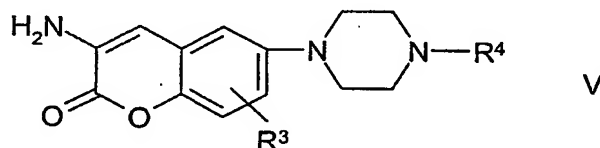
worin R¹ und A die vor- und nachstehend für die Verbindungen der Formel I angegebenen Bedeutungen haben und L für Cl, Br, I, OH oder eine reaktionsfähig veresterte OH-Gruppe oder eine andere leicht nucleophil substituierbare Abgangsgruppe wie Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (z. B. Methansulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C- Atomen (z. B. Benzolsulfonyloxy, p-Toluolsulfonyloxy, 1- oder 2- Naphthalinsulfonyloxy),

bedeutet, wobei I bevorzugt ist.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ebenfalls ein Verfahren zur Herstellung von den Verbindungen der Formel I sowie deren pharmazeutisch verwendbaren Prodrugs, Derivate, Solvate, Stereoisomere und Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man in einer Michael-analogen Reaktion eine Verbindung der Formel IV,



worin R^3 die vor- und nachstehend für die Verbindungen der Formel I angegebenen Bedeutungen haben und R^4 für eine Aminoschutzgruppe oder H steht, mit Nitroessigsäureethylester und Diethylammoniumchlorid und anschließender Reduktion der Nitrogruppe zur Verbindung der Formel V umsetzt



und die Verbindung der Formel V mit einer der Formel III entsprechenden Verbindung umsetzt.

Die Herstellung der Verbindungen der Formel I erfolgt im übrigen nach an sich bekannten Methoden, wie sie z.B. im Houben-Weyl. (Methoden der Organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., New York) oder in der DE 197 30 989

beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, wie sie für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

5

Die Ausgangsstoffe für das beanspruchte Verfahren können gewünschtenfalls auch in situ gebildet werden, derart, dass man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

10

Die Piperazin-Derivate der Formel II sind größtenteils bekannt. Sofern sie nicht käuflich zu erwerben oder bekannt sind, können sie nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden. Sie können beispielsweise durch Umsetzung von Bis-(2-chlorethyl)-amin oder Bis-(2-chlorethyl)-ammoniumchlorid mit Amino-substituierten Benzopyranverbindungen hergestellt werden.

15

Die Indol-Derivate der Formel III sind größtenteils bekannt und teilweise auch käuflich zu erwerben. Ferner kann man die Verbindungen durch elektrophile oder in bestimmten Fällen auch nukleophile aromatische Substitutionen aus bekannten Verbindungen herstellen. Als Ausgangssubstanz dient vorzugsweise eine entsprechende Indol-3-alkansäure (herstellbar analog einer Japp-Klingemann-Typ Fischer Indolsynthese, vgl. dazu Böttcher et al., J. Med. Chem. 1992, 35, 4020–4026 oder Iyer et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. II 1973, 872–878).

20

25

Primäre Alkohole der Formel III in denen L eine OH-Gruppe darstellt sind z. B. durch Reduktion der entsprechenden Carbonsäuren oder ihrer Ester erhältlich. Behandlung mit Thionylchlorid, Bromwasserstoff, Phosphortribromid oder ähnlichen Halogenverbindungen liefert die entsprechenden Halogenide der Formel III in denen L ein Halogen darstellt. Die entsprechenden Sulfonyloxyverbindungen sind erhältlich aus

30

35

den Alkoholen durch Umsetzung mit den entsprechenden Sulfonsäurechloriden. Die Iodverbindungen der Formel III ($L = I$) sind z. B. durch Einwirkung von Kaliumiodid auf die zugehörigen p-Toluolsulfonsäureester oder entsprechenden Chloriden erhältlich.

Die Ausgangsstoffe der Formeln IV sind teilweise bekannt. Sofern sie nicht bekannt sind, können sie nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

Die Umsetzung der Verbindungen II und III sowie V und III verläuft nach Methoden, wie sie für die Alkylierung bzw. Acylierung von Aminen aus der Literatur bekannt sind. Man kann ohne Gegenwart eines Lösungsmittels die Komponenten miteinander verschmelzen, gegebenenfalls im geschlossenen Rohr oder im Autoklaven. Es ist aber auch möglich, die Verbindungen in Gegenwart eines indifferenten Lösungsmittels umzusetzen. Als Lösungsmittel eignen sich z. B. Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol; Ketone wie Aceton, Butanon; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, N-Butanol; Ether wie Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Amide wie Dimethylformamid (DMF) oder N-Methyl-pyrrolidon; Nitrile wie Acetonitril, gegebenenfalls auch Gemische dieser Lösungsmittel untereinander oder Gemische mit Wasser. Der Zusatz eines säurebindenden Mittels, beispielsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums oder Calciums, oder der Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin oder eines Überschusses Piperazin-Derivates der Formel II kann günstig sein. Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa 0 und 150°, normalerweise zwischen 20 und 130°.

Gegebenenfalls ist es notwendig, vor der Durchführung dieser Reaktionen weitere enthaltene Aminogruppen durch Einführung von geeigneten Schutzgruppen vor einer Alkylierung oder Acylierung zu schützen. Der Ausdruck Aminoschutzgruppe ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen, die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an einer anderen Stelle des Moleküls durchgeführt worden ist. Da dem Fachmann solche Schutzgruppen sowie die Einführung und Abspaltung dieser aus zahlreichen Literaturstellen und Lehrbüchern wohl bekannt sind, muss an dieser Stelle darauf nicht näher eingegangen werden.

Es ist ferner möglich, eine Verbindung der Formel I zu erhalten, indem man ein Vorprodukt, das anstelle von Wasserstoffatomen eine oder mehrere reduzierbare Gruppe(n) und/oder eine oder mehrere zusätzliche C-C- und/oder C-N-Bindung(en) enthält, mit einem reduzierenden Mittel behandelt, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -80 und $+250^{\circ}$ in Gegenwart mindestens eines inerten Lösungsmittels. Reduzierbare (durch Wasserstoff ersetzbare) Gruppen sind insbesondere Sauerstoff in einer Carbonylgruppe, Hydroxyl, Arylsulfonyloxy (z. B. p-Toluolsulfonyloxy), N-Benzolsulfonyl, N-Benzyl oder O-Benzyl.

Es ist grundsätzlich möglich, Verbindungen, die nur eine, oder solche, die nebeneinander zwei oder mehr der oben angeführten Gruppen bzw. zusätzlichen Bindungen enthalten, reduktiv in eine Verbindung der Formel I überzuführen; dabei können gleichzeitig Substituenten in der Gruppe I, die in der Ausgangsverbindung enthalten sind, reduziert werden. Vorzugsweise bedient man sich hierzu des naszierenden Wasserstoffs oder komplexer Metallhydride, ferner der Reduktion nach Wolff-Kishner sowie der Reduktionen mit Wasserstoffgas unter Übergangsmetallkatalyse.

Wird als Reduktionsmittel naszierender Wasserstoff verwendet, so kann man diesen z. B. durch Behandlung von Metallen mit schwachen Säuren oder mit Basen erzeugen. So kann man z. B. ein Gemisch von Zink mit Alkalilauge oder von Eisen mit Essigsäure verwenden. Geeignet ist auch die Verwendung von Natrium oder einem anderen Alkalimetall gelöst in einem Alkohol wie Ethanol, Isopropanol, Butanol, Amyl- oder Isoamylalkohol oder Phenol. Man kann ferner eine Aluminium-Nickel-Legierung in alkalisch-wässriger Lösung, gegebenenfalls unter Zusatz von Ethanol, verwenden. Auch Natrium- oder Aluminiumamalgam in wässrig-alkoholischer oder wässriger Lösung sind zur Erzeugung des naszierenden Wasserstoffs geeignet. Die Umsetzung kann auch in heterogener Phase durchgeführt werden, wobei man zweckmässig eine wässrige und eine Benzol- oder Toluol-Phase verwendet.

Als Reduktionsmittel können ferner besonders vorteilhaft komplexe Metallhydride, wie LiAlH_4 , NaBH_4 , Diisobutylaluminiumhydrid oder $\text{NaAl}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2\text{H}_2$ sowie Diboran eingesetzt werden, falls erwünscht unter Zusatz von Katalysatoren wie BF_3 , AlCl_3 oder LiBr . Als Lösungsmittel eignen sich hierfür insbesondere Ether wie Diethylether, Di-n-butylether, THF, Dioxan, Diglyme oder 1,2-Dimethoxyethan sowie Kohlenwasserstoffe wie Benzol. Für die Reduktion mit NaBH_4 sind in erster Linie Alkohole wie Methanol oder Ethanol, ferner Wasser sowie wässrige Alkohole als Lösungsmittel geeignet. Nach diesen Methoden reduziert man vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -80 und $+150^\circ$, insbesondere zwischen etwa 0 und etwa 100° .

Darüber hinaus ist es möglich, bestimmte Reduktionen durch Verwendung von H_2 -Gas unter katalytischer Wirkung von Übergangsmetallen, wie z. B. Raney-Ni oder Pd durchzuführen. Man kann auf diese Weise z. B. Cl, Br, I, SH oder in bestimmten Fällen auch OH-Gruppen durch Wasserstoff ersetzen. Ebenso kann die NH_2 -Gruppe in der Verbindung nach Formel V

aus der Nitrogruppe durch katalytische Hydrierung mit Pd/H₂ in Methanol erhalten werden.

5 Verbindungen, die sonst der Formel I entsprechen, aber anstelle eines oder mehrerer H-Atome eine oder mehrere solvolysierbare Gruppe(n) enthalten, können zu den Verbindungen der Formel I solvolysiert, insbesondere hydrolysiert werden.

10 Weiterhin kann man eine Verbindung der Formel I nach an sich bekannten Methoden in eine andere Verbindung der Formel I umwandeln.

Verbindungen der Formel I, worin R¹ einen CONHR-Rest bedeutet, können durch Derivatisierung entsprechender substituierter Verbindungen der Formel I durch partielle Hydrolyse erhalten werden. Ferner ist es möglich, Cyan-substituierte Verbindungen der Formel I zunächst zu Säuren zu hydrolysieren und die Säuren mit primären oder sekundären Aminen zu amidieren. Bevorzugt ist die Umsetzung der freien Carbonsäure mit dem Amin unter den Bedingungen einer Peptidsynthese. Diese Reaktion gelingt vorzugsweise in Gegenwart eines Dehydratisierungsmittels, z. B. eines Carbodiimids wie Dicyclohexylcarbodiimid oder N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid, ferner Propanphosphonsäureanhydrid (vgl. Angew. Chem. 92, 129 (1980)), Diphenylphosphorylazid oder 2-Ethoxy-N-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, in einem inerten Lösungsmittel, z. B. einem halogenierten Kohlenwasserstoff wie Dichlormethan, einem Ether wie THF oder Dioxan, einem Amid wie DMF oder Dimethylacetamid, einem Nitril wie Acetonitril, bei Temperaturen zwischen etwa -10 und 40°, vorzugsweise zwischen 0 und 30°. Anstelle der Säure bzw. des Amids können auch reaktionsfähige Derivate dieser Stoffe in die Reaktion eingesetzt werden, z. B. solche, in denen reaktive Gruppen intermediär durch Schutzgruppen blockiert sind. Die Säuren können auch in Form ihrer aktivierten Ester verwendet werden, die zweckmäßig in situ gebildet werden, z. B. durch Zusatz von 1-

15

20

25

30

35

Hydroxybenztriazol oder N-Hydroxysuccinimid. So können auch beispielweise cyan-substituierte Indolreste zu Carboxyindol- oder Carboxamido-indolresten hydrolysiert werden.

5 Besonders günstig ist es aber auch in umgekehrter Weise, durch Wasserabspaltung, ausgehend von den Amidien, z. B. mittels Trichloracetylchlorid/ Et_3N [Synthesis (2), 184 (1985)] oder mit POCl_3 (J. Org. Chem. 26, 1003 (1961)), die Nitrile herzustellen.

10 Eine erhaltene Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden. Für diese Umsetzung eignen sich Säuren, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können
15 anorganische Säuren verwendet werden, z. B. Schwefelsäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Salpetersäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, im einzelnen
20 aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Benzoesäure, Salicylsäure, 2-
25 Phenylpropionsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure; Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren,
30 Laurylschwefelsäure.

Die freien Basen der Formel I können, falls gewünscht, aus ihren Salzen durch Behandlung mit starken Basen wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, Natrium- oder Kaliumcarbonat in Freiheit gesetzt werden, sofern keine
35 weiteren aciden Gruppen im Molekül vorliegen. In jenen Fällen, wo die Verbindungen der Formel I über freie Säuregruppen verfügen, kann durch

Behandlung mit Basen ebenfalls eine Salzbildung erreicht werden. Als Basen eignen sich Alkalimetallhydroxide, Erdalkalimetallhydroxide oder organische Basen in Form von primären, sekundären oder tertiären Aminen.

5

Die pharmakologischen Eigenschaften der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I wurden wie folgt geprüft:

10 Die Bioverfügbarkeit wurde nach einem in vielen Lehrbüchern der Pharmakokinetik beschriebenen Standardverfahren mit Hilfe der nach po und iv Verabreichung gemessenen AUC (Flächenintegral der Konzentration/Zeit-Kurven) bestimmt.

15 Für die Bestimmung der absoluten Bioverfügbarkeit wurde der Plasmakonzentrationsverlauf der genannten Substanzen nach intravenöser (iv) und oraler (po) Verabreichung an Wistar-Ratten (männlich; N=3 Tiere/Verabreichung) bestimmt. Folgendes Versuchsdesign wurde gewählt:

20

Verabreichungsweg: iv und po

Dosis: iv - 0.2 mg/kg; po - 0.5 mg/kg

Zeitpunkt der Blutentnahmen für die Bestimmung der Plasmakonzentrationen:

25

iv: 0.1, 0.5, 1, 2, 4, 6 und 24 h

po: 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6 und 24 h

Die Bestimmung der Plasmakonzentrationen erfolgte mit Hilfe der LC/MS/MS.

30

Mit Hilfe der Plasmakonzentrationen wurde die AUC (area under the curve bzw. Fläche unter der Konzentrations/Zeit-Kurve) nach der sog. Trapezformel berechnet.

35

Aus der AUC ergibt sich die Bioverfügbarkeit nach folgender Formel:

$$\text{Bioverfügbarkeit [\%]} = 100 \times (\text{AUC-po}) / (\text{AUC-iv}) \times (\text{Dosis-iv} / \text{Dosis-po})$$

Diese Messung ergab für die in der DE 197 30 989 beschriebenen Verbindung 3-(4-(4-(2-Oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperazinyl)-butyl)-indol-5-carbonitril (EMD 135894) eine Bioverfügbarkeit von 10 %.

Im Gegensatz dazu lag die Bioverfügbarkeit der Verbindung (6-{4-[4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-2H-chromen-3-yl)-carbamidsäureethylester (s. Formel I b; EMD 480247) deutlich höher, nämlich bei 20 %.

Zur Bestimmung der Wirkung der Substanzen auf den kortikalen Serotoninspiegel der Ratte in vivo wurde eine Mikrodialysesonde mit einer semipermeablen Membran in das Hirngewebe implantiert und mit einer der Zusammensetzung der Cerebrospinalflüssigkeit angepassten Lösung perfundiert (siehe dazu z. B. Di Chiara, Trends Pharmacol. Sci. 11, 117 – 121, 1990). Die Moleküle des extrazellulären Raumes wie z. B. auch der Neurotransmitter Serotonin diffundieren entsprechend ihrem Konzentrationsgradienten über diese Membran in das Innere der Sonde. Von dort werden Sie mit dem Perfusionsstrom zu einem Sammelgefäß transportiert. Im so gewonnenen Dialysat wird anschließend mit hochempfindlichen Analysemethoden die Serotoninkonzentration bestimmt. Die in regelmäßigen Abständen (von z. B. 15 – 20 Minuten) gewonnenen Fraktionen reflektieren damit die Konzentrationsverläufe der betrachteten Transmitter im Hirngewebe über einen Zeitraum von mehreren Stunden. Zuerst wird gemessen, wie hoch die Konzentration des Serotonins im Dialysat ohne Beeinflussung ist. Danach wird die zu testende Substanz appliziert und die Serotoninkonzentrationen vor und nach der Gabe der Substanzen verglichen.

Wie aus Abb. 1 zu ersehen ist, führt die Gabe von der Verbindung EMD 391987 (s. Formel I a) zu einem wesentlich höheren Serotoninspiegel im

Gehirn wie die Gabe der gleichen Konzentration (1 mg/kg i.p.) der in der DE 197 30 989 beschriebenen und als Vergleichssubstanz gewählten Verbindung 3-(4-(4-(2-Oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperazinyl)-butyl)-indol-5-carbonitril (EMD 135894).

5

Auch das in der EP 0 648 767 B1 beschriebene und bereits in klinischer Prüfung befindliche Vilazodon (5-{4-[4-(5-Cyano-3-indolyl)-butyl]-1-piperanzinyl}-benzofuran-2-carboxamid; EMD 68843) wurde als Vergleichsverbindung herangezogen, da es ebenfalls über 5HT-Wiederaufnahme hemmende und 5 HT_x-agonistische und/oder -antagonistische Eigenschaften verfügt. Auch gegenüber dieser Verbindung, die eine vergleichbare Konzentrationserhöhung an Serotonin in Gehirn bewirkt wie EMD 135894, führt die EMD 391987 zu einem deutlich höheren Serotoninspiegel im Gehirn.

10

15

Wie Abbildung 2 zeigt, führt eine weitere erfindungsgemäße Substanz nach Formel I, das 3-{4-[4-(3-Amino-2-oxo-2H-chromen-6-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-1H-indol-5-carbonitril (EMD 480246, s. Formel I e) zu einem noch höheren Serotoninspiegel als das bereits den Vergleichsverbindungen EMD 68843 und EMD 135894 überlegene EMD 391987.

20

Auch der (6-{4-[4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-2H-chromen-3-yl)-carbamidsäureethylester (EMD 480247, s. Formel I b) zeigt eine dem Vilazodon (EMD 68843) deutlich überlegen Wirkung (s. Abb. 3).

25

Daraus ergibt sich, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I den anderen in der DE 197 30 989 und den in der EP 0 648 767 B1 beschriebenen Verbindungen bezüglich der Bioverfügbarkeit und der Serotoninspiegelerhöhung bzw. Serotonin-Wiederaufnahmehemmung deutlich überlegen sind.

30

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindung der Formel I und ihrer pharmazeutisch verwendbaren Prodrugs, Derivate, Solvate, Stereoisomere und Salze, wobei deren Mischungen in allen

35

Verhältnissen umfasst sind, zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie z.B. zusammen mit einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoff(en) in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Mittel, insbesondere pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer pharmazeutisch verwendbaren Prodrugs, Derivate, Solvate, Stereoisomere und Salze. Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden. Als Trägersubstanzen kommen organische oder anorganische Stoffe in Frage, die sich für die enterale (z. B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Polyethylenglykole, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur enteralen Applikation dienen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Sirupe, Säfte, Tropfen oder Suppositorien, zur parenteralen Applikation Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenden Lyophilisate z. B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden.

Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und/oder Aromastoffe enthalten. Sie können, falls erwünscht, auch einen oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z. B. ein oder mehrere Vitamine.

Die Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch verwendbaren Prodrugs, Derivate, Solvate, Stereoisomere und Salze können bei der therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers und bei der Bekämpfung von Krankheiten verwendet werden. Sie eignen sich zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems wie Spannungszuständen, Depressionen, Angstzuständen, Schizophrenie, Magen-Darm-Trakt-Störungen, Übelkeit, tardiven Dyskinesien, Parkinsonismus und/oder Psychosen und von Nebenwirkungen bei der Behandlung der Hypertonie (z. B. mit α -Methyldopa). Ferner können die Verbindungen in der Endokrinologie und Gynäkologie Verwendung finden, z. B. zur Therapie von Akromegalie, Hypogonadismus, sekundärer Amenorrhoe, prämenstruellem Syndrom, unerwünschter puerperaler Laktation, weiterhin zur Prophylaxe und Therapie cerebraler Störungen (z. B. Migräne), insbesondere in der Geriatrie ähnlich wie gewisse Ergot-Alkaloide.

Insbesondere bevorzugt können sie auch als Therapeutika zur Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen (apoplexia cerebri), wie Schlaganfall und cerebraler Ischämien und zur Behandlung von Hirn- und Rückenmarkstraumata eingesetzt werden.

Insbesondere sind sie jedoch geeignet als Arzneimittelwirkstoffe für Anxiolytika, Antidepressiva, Antipsychotika, Neuroleptika, Antihypertonika und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten (OCD), Schlafstörungen, tardiver Dyskinesien, Lernstörungen, altersabhängiger Erinnerungsstörungen, Essstörungen wie Bulimie und/oder Sexualfunktionsstörungen.

Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel in Analogie zu bekannten, im Handel befindlichen Präparaten (z. B. Citalopram und Fluoxetine) verabreicht, vorzugsweise in Dosierungen

zwischen etwa 0,2 und 500 mg, insbesondere zwischen 0,2 und 50 mg pro Dosierungseinheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,001 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die niedrigen Dosierungen liegen zwischen etwa 0,2 und 500 mg, insbesondere zwischen 0,2 und 50 mg pro Dosierungseinheit. Die niedrigen Dosierungen (etwa 0,2 bis 1 mg pro Dosierungseinheit; etwa 0,001 bis 0,005 mg/kg Körpergewicht) kommen dabei insbesondere für die Verwendung als Migränemittel in Betracht; für die übrigen Indikationen werden Dosierungen zwischen 10 und 50 mg pro Dosierungseinheit bevorzugt. Die spezielle Dosis für jeden bestimmten Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabfolgungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

Abbildungen:

Fig. 1: Zeitabhängiger Verlauf der Serotoninkonzentration (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) im Dialysat vor und nach Applikation (ip) von EMD 135894, EMD 68843 und EMD 391987 (jeweilige Konzentration: 1 mg/kg Körpergewicht).

Fig. 2: Zeitabhängiger Verlauf der Serotoninkonzentration (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) im Dialysat vor und nach Applikation (ip) EMD 480246 und EMD 391987 (je 0.3 mg/kg Körpergewicht).

Fig. 3: Zeitabhängiger Verlauf der Serotoninkonzentration (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) im Dialysat vor und nach Applikation (ip) von 0.3 mg/kg Körpergewicht bzw. 1.0 mg/kg Körpergewicht EMD

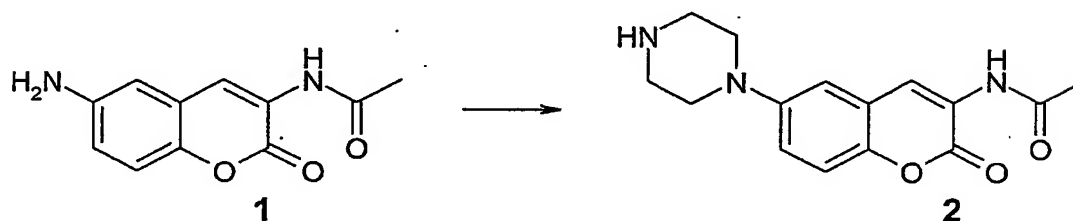
480247 im Vergleich zu Vilazodon (EMD 68843; 1 mg/kg Körpergewicht).

Beispiele:

Beispiel 1

Synthese von N-(6-{4-[4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-2H-chromen-3-yl)-methanamid

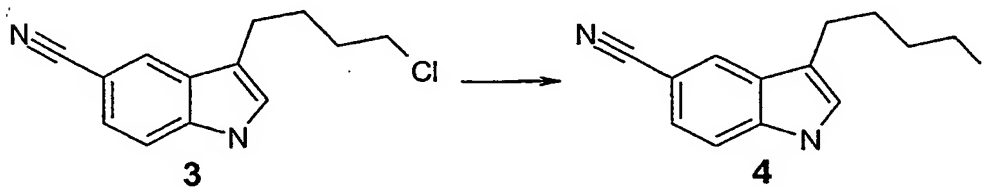
a)



20,0 g (91,7 mmol) 1 wurden in Chlorbenzol (600 mL) vorgelegt, 16,4 g (91,7 mmol) Bis(2-chlorethyl)ammoniumchlorid und 12,7 g (92,0 mmol) Kaliumcarbonat zugefügt und 4 d unter Rückfluss erhitzt. Der Rückstand wurde abfiltriert, mit viel Wasser gewaschen und im Vakuumtrockenschrank getrocknet.

Ausbeute: 14 g farblose Festsubstanz (2)
[M+H]⁺ 288 (HPLC-MS)

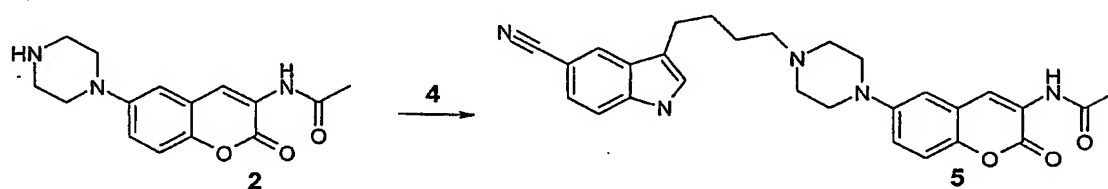
b)



Es wurde 3 (150 g, 0,65 mol) in 500 ml Aceton (getr.) gelöst und Natriumiodid (580 g, 3,87 mol) eingerührt. Die Suspension wurde bei RT gerührt. Nach 118 Stunden wurden weitere 18 g Nal (0,12 mol) zugegeben und bei RT weitere 3 d gerührt. Die Suspension wurde abgesaugt, mit Aceton (getr.) nachgewaschen und mit 100 g Nal (gemörsert) versetzt und bei RT gerührt. Nach 24 h wurden nochmals 100 g Nal gemörsert zugegeben und weitere 72 h gerührt. Anschließend wurden erneut 100 g Nal (gemörsert) zugegeben und weitere 5 d gerührt. Die Suspension wurde abgesaugt mit Aceton gut nachgewaschen, der Filterkuchen verworfen und das Filtrat zum Rückstand eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Wasser verrührt und mit Essigester ausgeschüttelt, die Essigesterlösung getrocknet, filtriert und zum Rückstand eingeeengt. Der Rückstand wurde mit einem Gemisch aus 300 ml Petrolether und 200 ml Diethylether verrührt und abgesaugt. Auf der Nutsche wurde mit 50 ml kaltem Diethylether nachgewaschen und die Kristalle an der Luft getrocknet.

Ausbeute: 184 g bräunliche Kristalle (4)
[M+H]⁺ 325 (HPLC-MS)

c)



12,4 g (43,0 mmol) 2 wurde in *N*-Methylpyrrolidon (150 mL) aufgenommen, 13,9 g (43,0 mmol) 4 und 11,1 g (85,8 mmol) Diisopropyldiethylamin zugegeben und 3 Tage bei 140°C gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf Eiswasser geschüttet und der ausgefallene braune Niederschlag abfiltriert. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Essigsäureethylester/MeOH, 9 : 1) aufgereinigt und die nahezu saubere

Fraktion aus tert-Butylmethylether/Hexan umkristallisiert. Der Feststoff wurde auf übliche Weise in das Hydrochlorid überführt.

Ausbeute: 3,8 g farblose Festsubstanz, HCl-Salz (5)

[M+H]⁺ 484 (HPLC-MS)

5

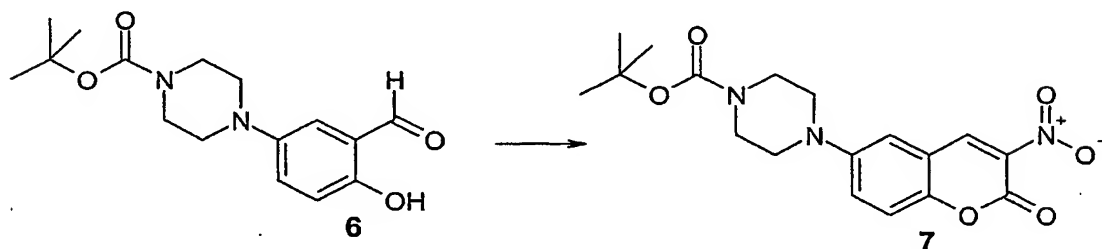
Beispiel 2

Synthese von N-(6-{4-[4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-2H-chromen-3-yl)-ethylamid

10

a)

15



20

6 (20,0 g, 65,1 mmol), Nitroessigsäureethylester (9,00 mL, 78,3 mmol) und Diethylammoniumchlorid (8,58 g, 78,3 mmol) wurden in Toluol (500 mL) 3 d am Wasserabscheider erhitzt. Die abgekühlte Reaktionslösung wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet, vom Trockenmittel filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Essigsäureethylester/Cyclohexan).

25

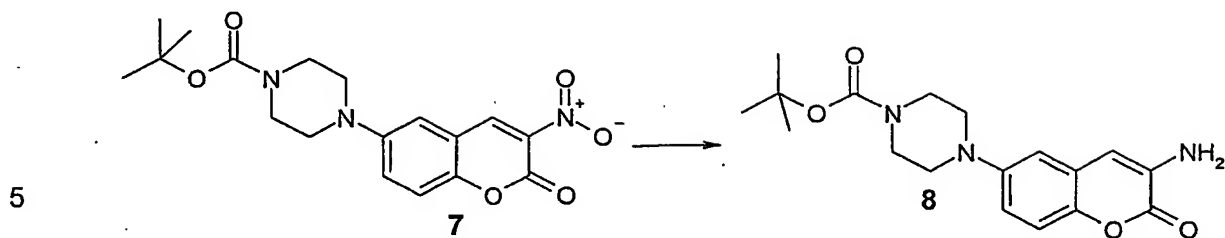
Ausbeute: 13,2 g gelbliche Festsubstanz (7)

30

[M+H]⁺ 376, [M-55]⁺ 320 (HPLC-MS)

b)

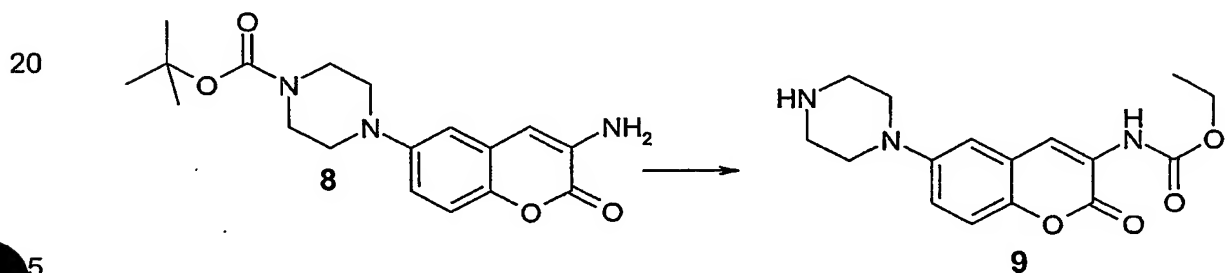
35



7 (3,00 g, 7,99 mmol) wurde in MeOH (50 mL) gelöst, Pd-C.5% (1 g) zugegeben und 24 h in einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Essigsäure-ethylester/Methanol).

10 Ausbeute: 1,50 g bräunliche Festschubstanz (8)
15 $[M+H]^+$ 346, $[M-55]^+$ 290 (HPLC-MS)

c)



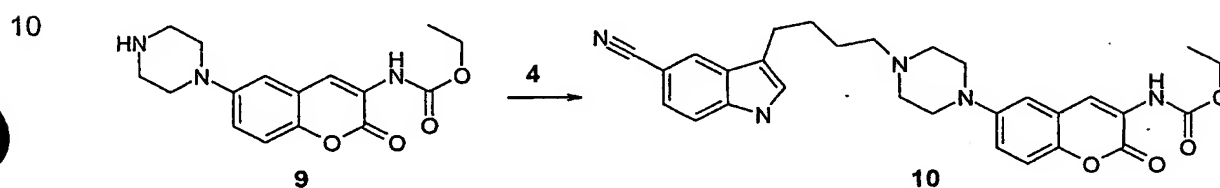
8 (375 mg, 1,09 mmol) wurde in Dichlormethan (10 mL) gelöst, Pyridin (0,11 mL, 1,1 mmol) zugegeben und auf 0°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wurde Ethylchlorformiat (141 mg, 1,10 mmol) zugetropft und über Nacht bei Raumtemperatur nachgerührt. Der Ansatz wurde eingedampft und säulenchromatographisch aufgereinigt (Essigsäureethylester/Cyclohexan, 1:1).

30 Ausbeute: 320 mg farblose Festschubstanz
35 $[M+H]^+$ 418, $[M-55]^+$ 362 (HPLC-MS)

Die so erhaltene Substanz wurde in gesättigter ethanolischer HCl-Lösung (10 mL) 60 min bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel abgezogen.

Ausbeute: 270 mg farblose Festsubstanz, Di-HCl-Salz (**9**)
[M+H]⁺ 355 (HPLC-MS)

d)

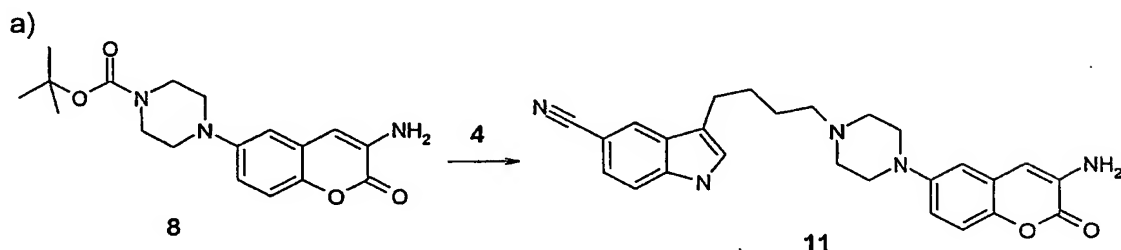


9 (200 mg, 0,51 mmol), **4** (s. Beispiel 1; 166 mg, 0,51 mmol) und Diisopropylethylamin (0,26 mL, 1,53 mmol) wurden in Acetonitril (5 mL) 18 h unter Rückfluss gekocht. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (Essigsäureethylester/Methanol). Der Feststoff wurde auf übliche Weise in das Hydrochlorid überführt.

Ausbeute: 70 mg farblose Festsubstanz, HCl-Salz (**10**)
[M+H]⁺ 514 (HPLC-MS)

Beispiel 3

Synthese von N-(6-{4-[4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-2H-chromen-3-yl)-amin



Die Verbindung 8 wurde analog der Stufen a) und b) in Beispiel 2 hergestellt. Anschließend wurde 8 (1,00 g, 2,90 mmol) in gesättigter ethanolischer HCl-Lösung (10mL) 60 min bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel abgezogen.

Ausbeute: 880 mg farblose Festsubstanz, Di-HCl-Salz (8)

$[M+H]^+$ 246 (HPLC-MS)

Die so gewonnene Verbindung 8 (50 mg, 0,16 mmol) wurde mit 4 (77 mg, 0,24 mmol), Diisopropylethylamin (0,08 mL, 0,47 mmol) in Acetonitril (2 mL) 18 h unter Rückfluss gekocht. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand und säulenchromatographisch aufgereinigt (Essigsäureethylester/Methanol). Der Feststoff wurde auf übliche Weise in das Hydrochlorid überführt.

Ausbeute: 25 mg farblose Festsubstanz, HCl-Salz (11)

$[M+H]^+$ 442 (HPLC-MS)

Beispiel A: Suppositorien

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, giesst in Formen und lässt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel B: Lösung

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9.38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2 \text{H}_2\text{O}$, 28.48 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0.1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

Beispiel C: Salbe

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

Beispiel D: Tabletten

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1.2 kg Kartoffelstärke, 0.2 kg Talk und 0.1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpresst, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

Beispiel E: Dragees

Analog Beispiel D werden Tabletten gepresst, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel F: Kapseln

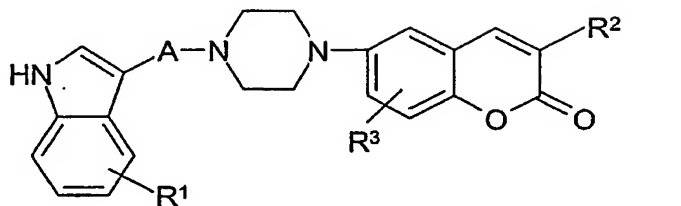
2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel G: Ampullen

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird in Ampullen abgefüllt, unter aseptischen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

Patentansprüche

1) Verbindungen der Formel I



worin

R^1 H, OH, CN, Hal, CONHR, OB, CO₂B, CF₃, NO₂, NR₂, NRCOR, NRCOOR, NRCONR₂,

R^2 NR₂, NRCOR, NRCOOR, NRCONR₂, NO₂, NRSO₂R₂, NRCSR, NRCSNR₂,

R^3 H, OH, CN, Hal, CONHR, OB, CO₂B, CF₃, NO₂, NR₂, NRCOR, NRCOOR, NRCONR₂,

R unabhängig voneinander H, B, Het, Ar,

A eine geradkettige oder verzweigte, einfach oder mehrfach ungesättigte Kohlenstoffkette mit 2, 3, 4, 5, oder 6 C-Atomen,

B ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen

bedeuten,

sowie deren pharmazeutisch verwendbaren Prodrugs, Derivate, Solvate, Stereoisomere und Salze und deren Mischungen in allen Verhältnissen.

2) Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet dass der Rest R^1 für CN oder Hal, vorzugsweise CN steht.

- 3) Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder 2, dadurch gekennzeichnet dass der Rest R^3 für H steht.
- 5 4) Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet dass der Rest R^2 für NRCOR oder NRCOOR steht.
- 10 5) Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet dass A für $(CH_2)_m$ steht, wobei $m = 2, 3, 4, 5$ oder 6, bevorzugt 4 ist.
- 15 6) Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass der Rest R^1 für CN oder Hal steht, wobei CN bevorzugt ist und R^3 für H steht.
- 20 7) Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass R^1 für CN, R^3 für H und A für $(CH_2)_m$ steht, wobei $m = 4$ ist.
- 5 8) Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass der Rest R^1 an der Position 5 des Indolrestes steht.
- 30 9) Verbindungen der Formel I ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus
N-(6-{4-[4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-2H-chromen-3-yl)-methanamid,

(6-{4-[4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-2H-chromen-3-yl)-carbamidsäureethylester,
- 35

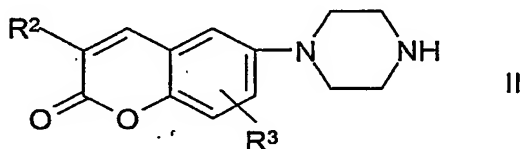
N-(6-{4-[4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-2H-chromen-3-yl)-carbamidsäuremethylester,

5 N-(6-{4-[4-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-butyl]-piperazin-1-yl}-2-oxo-2H-chromen-3-yl)-2,2-dimethyl-propionamid,

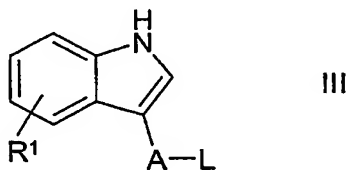
10 3-{4-[4-(3-Amino-2-oxo-2H-chromen-6-yl)-piperazin-1-yl]-butyl}-1H-indol-5-carbonitril,

sowie deren pharmazeutisch verwendbaren Prodrugs, Derivate, Solvate, Stereoisomere und Salze.

15 10) Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel II



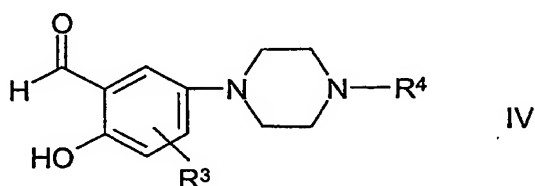
5 worin R² und R³ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel III umsetzt,



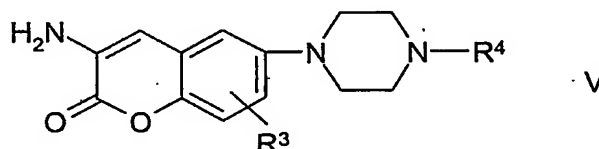
35 worin R¹ und A die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und L für Cl, Br, I, OH oder eine reaktionsfähig veresterte OH-Gruppe oder eine andere leicht nucleophil substituierbare Abgangsgruppe

bedeutet.

- 11) Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß man in einer Michael-analogen Reaktion eine Verbindung der Formel IV



worin R^3 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat und R^4 für eine Aminoschutzgruppe oder H steht mit Nitroessigsäureethylester und Diethylammoniumchlorid und anschließender Reduktion der Nitrogruppe zur Verbindung der Formel V umsetzt



und die Verbindung der Formel V mit einer der Formel III entsprechenden Verbindung umsetzt.

- 12) Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 als Arzneimittel.

- 13) Arzneimittel enthaltend eine wirksame Menge an einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9

neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen, Hilfsstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

5 14) Arzneimittel nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens ein weiterer Arzneimittelwirkstoff enthalten ist.

10 15) Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9 und gegebenenfalls ein weiterer Arzneimittelwirkstoff in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

15 16) Verwendung der Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9 zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe und/oder Therapie von Erkrankungen, bei denen 5HT eine Rolle spielt.

20 17) Verwendung der Verbindungen nach Formel I entsprechend Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass die Erkrankungen ausgewählt sind aus der Gruppe umfassend Depression, Schlaganfall, cerebrale Ischämien, extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen von Neuroleptika sowie des Morbus Parkinson, Alzheimer Krankheit, amyotrophe Lateralsklerose, Hirn- und Rückenmarkstraumata, Zwangsverhalten, Schlafstörungen, tardiver
25 Dyskinesien, Lernstörungen, altersabhängiger Erinnerungsstörungen, Essstörungen wie Bulimie und/oder Sexualfunktionsstörungen.

30 18) Arzneimittelkit, bestehend aus getrennten Packungen von
35

- a) einer wirksamen Menge einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9 und
- b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffes.

5

10



15

20

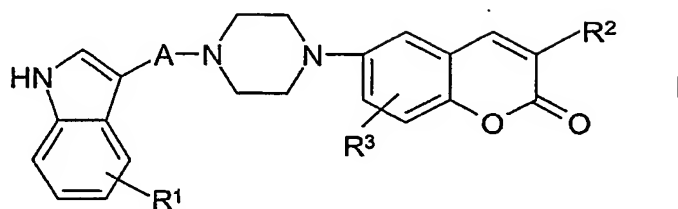


30

35

Zusammenfassung

Chromenonindol-Derivate der Formel I



15 worin R¹, R², R³, R, A und B die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen, sowie deren pharmazeutisch verwendbaren Prodrugs, Derivate, Solvate, Stereoisomere und Salze zeigen besondere Wirkungen auf das Zentralnervensystem, vor allem 5-HT-Wiederaufnahme hemmende und 5-HT_x-agonistische und/oder -antagonistische Wirkungen. Sie zeichnen sich durch eine besonders hohe Bioverfügbarkeit und eine

20 besonders hohe Hemmung der 5-HT-Wiederaufnahme aus.

30

35

Fig. 1

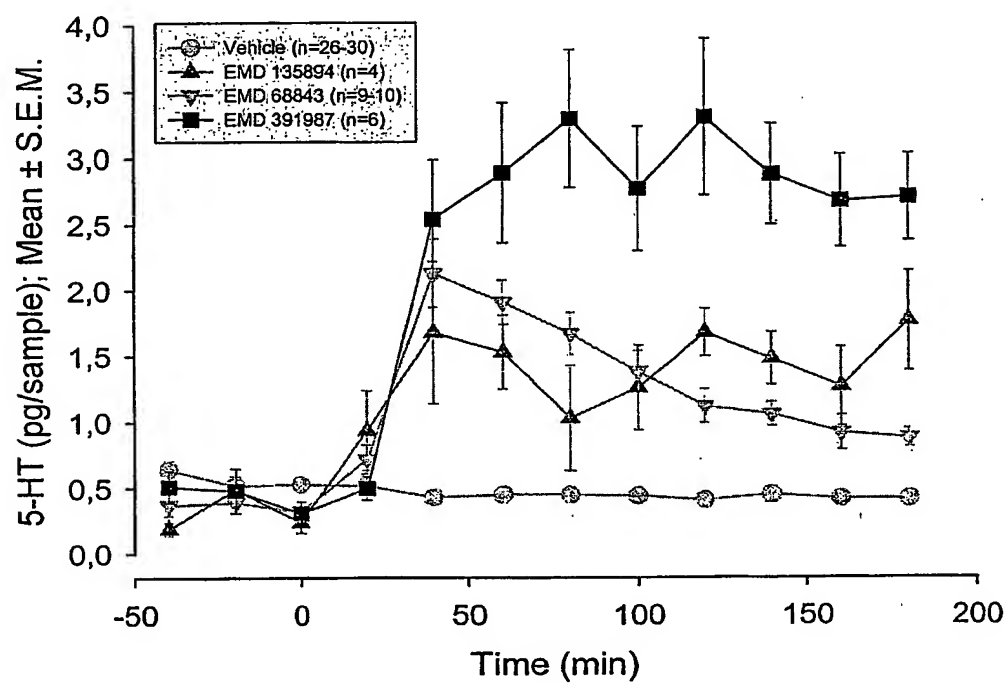


Fig. 2

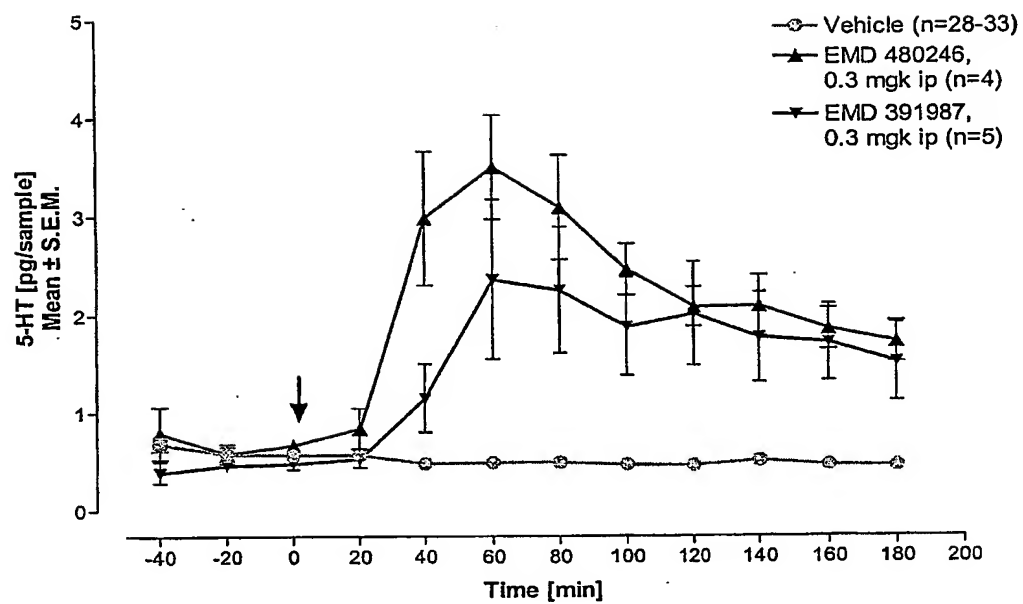
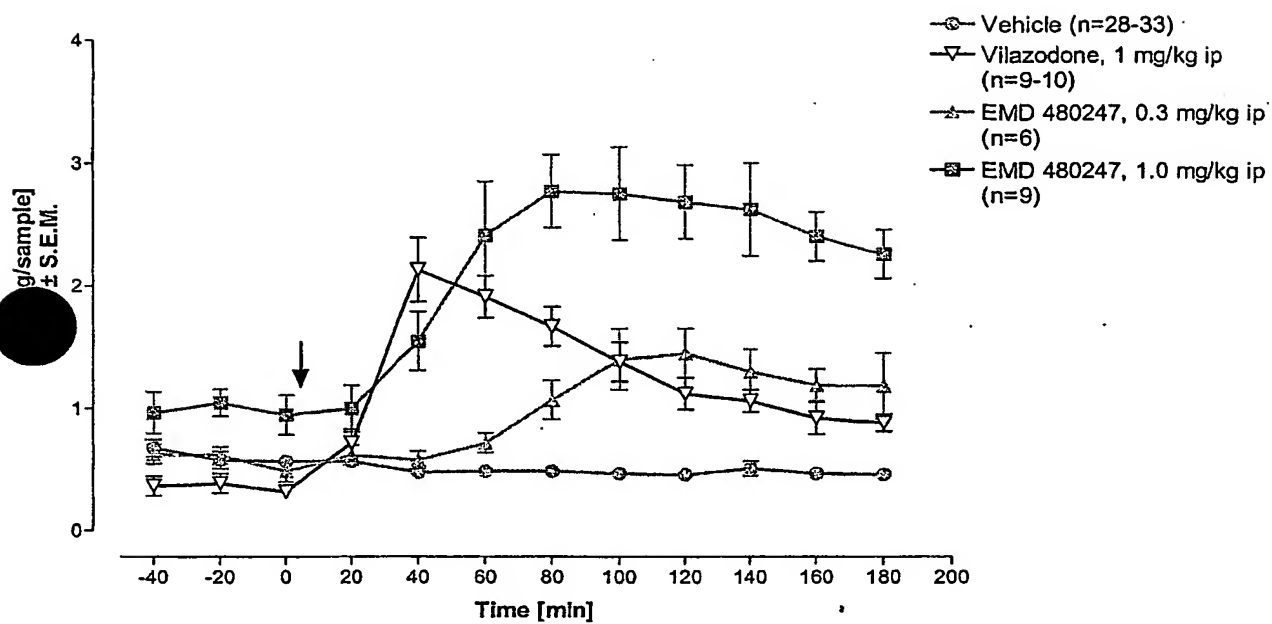


Fig. 3



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.